Aus der zahnärztlich-chirurgischen Abteilung des zahnärztlichen Instituts der Universität Basel
(Vorsteher: Prof. Dr. med. E. Hockenjos)
und aus der Pharmakologischen Abteilung der Chem. Fabrik vorm. Sandoz A. G.
(Vorsteher: Prof. Dr. med. E. Rothlin).

Beitrag über lokale Veränderungen und hämodynamische Wirkungen einiger Anästhesiespezialitäten

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde der Zahnheilkunde der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

Ruth Zadek
aus Berlin

VERLAG RUDOLPH PFAU, BERLIN NW. 7, LUISENSTR. 21
1939

Von der Medizinischen Fakultät Basel genehmigt
auf Antrag von Herrn Professor Dr. med. E. Hockenjos

Tag der Promotion: 8. Dezember 1938

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Die Zahnheilkunde bedient sich bei ihren operativen Eingriffen in stets wachsendem Ausmaße der lokalen Schmerzbekämpfung. Parallel mit der Ausarbeitung neuer Methoden für die Anwendung der Lokalanästhetika geht eine Steigerung der Anforderungen, die man an die Qualität des Lokalanästhetikums selbst stellt. Kokain, das aus den Blättern von Erythroxylon coca isolierte und von Willstätter 1923 synthetisch dargestellte Alkaloid hat, wie in der Chirurgie, auch in der Zahnheilkunde die Lokalanästhesie ermöglicht. Zwei unerwünschte Eigenschaften, seine relativ große Giftigkeit und die Gefahr des Kokainismus, haben Wissenschaft und Technik veranlaßt, nach geeigneten Ersatzpräparaten zu suchen. Die wichtigsten Anforderungen, die man auf Grund der praktischen Erfahrungen mit Kokain an solche Präparate stellte, waren

1. ebenso gute Wirksamkeit,
2. geringere Giftigkeit als jene des Kokain und Fehlen der Gewöhnung.

Bei der ganz vorzüglichen Eigenschaft lokaler Schmerzbetäubung des Kokains für die Oberflächen-, wie auch für die Infiltrationsanästhesie, war die Aufgabe der Forschung nicht leicht. Aus der großen Reihe synthetisch hergestellter Lokalanästhetika haben sich vor allem das Novokain und einige seiner Derivate bewährt. Sie erfüllen wohl alle die Forderung der geringeren Giftigkeit im Vergleich zu Kokain, ihre anästhesierende Wirkung hingegen ist meist schwächer. Das Kokain besitzt nämlich neben seiner anästhesierenden eine vasokonstriktorische Wirkung, während die synthetischen Lokalanästhetika meist Gefäßerweiterung verursachen. Brauer kam auf den glücklichen Gedanken, Novokain mit einem geeigneten Adrenalinzusatz zu versehen und erreichte damit sowohl eine Verlängerung als auch eine Vertiefung der anästhetischen Wirksamkeit. Damit war aber das an sich weniger giftige Lokalanästhetikum mit einem zweiten, in bezug auf Nebenerscheinungen nicht freien Pharmakon versetzt, weshalb man neuerdings auch der gefäßwirksamen Komponente besonderes Augenmerk zuwandte.

Vorliegende Arbeit befaßt sich mit drei in der zahnärztlichen Praxis viel gebrauchten Lokalanästhetika:

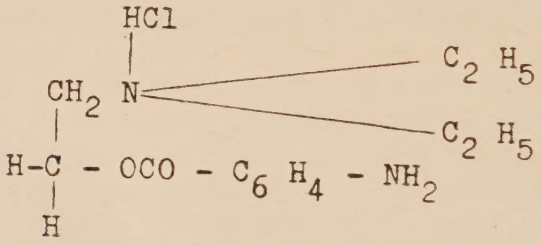
Novocain-Adrenalin,
Novocain-Corbasil,
Panthesin-Adrenalin,

von denen die zwei ersteren von den Höchster Werken der I. G. Farbenindustrie, das letztere von der Chem. Fabrik vorm. Sandoz hergestellt werden. Geprüft wurde im Tierversuch die lokale Verträglichkeit der Komponenten, vor allem von Adrenalin und Corbasil, sodann der Einfluß dieser Präparate auf den Puls und den Blutdruck im praktisch-klinischen Versuch.

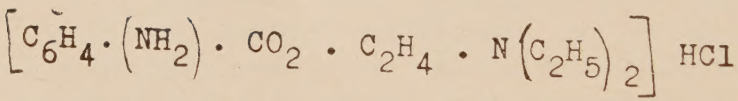
Einleitend werden die wichtigsten pharmakologischen und therapeutischen Eigenschaften der Lokalanästhetika Novocain und Panthesin, sowie der Gefäßkomponenten Adrenalin und Corbasil unter besonderer Berücksichtigung der Wirksamkeit und Verträglichkeit beschrieben.

Novocain.

Das Novocain, Procainum hydrochloricum ist das salzsaure p-Aminobenzoyldiäthylaminoäthanol und hat die Strukturformel



oder



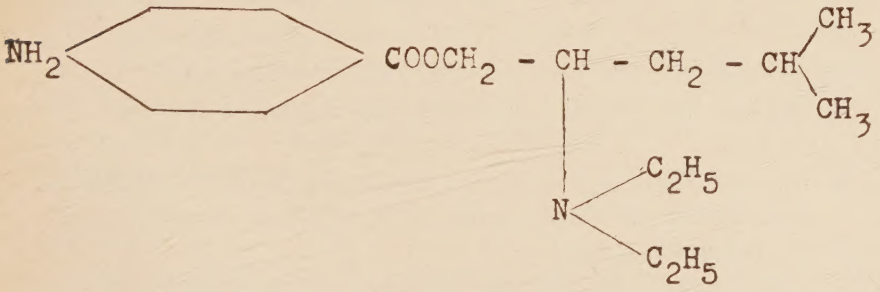
Es wurde im Jahre 1894 von Einhorn entdeckt. Das Novocain hat seinen guten Namen vor allen Dingen dem Umstand zu verdanken, daß es die erwünschten Eigenschaften mit dem Kokain gemeinsam hat, während die unerwünschten ihm fast völlig abgehen. Denn Novocain hat die kleinste, Kokain die größte Giftigkeit. Trotzdem sind auch mit Novocain-Adrenalin, besonders in der Großchirurgie, nicht nur Vergiftungserscheinungen, sondern auch Todesfälle bekannt, wobei die Frage der eigentlichen Ursache oft unklar blieb. Denn neben einer direkten ausschlaggebenden Wirkung des Anästhetikums wie Ueberdosierung, fehlerhafte hohe Konzentration,

Adrenalin-Vergiftung, zufällige intravenöse statt subcutane Injektion, können auch unglückliche pathologische Zustände von Seiten des Patienten vorliegen: Ueberempfindlichkeit, Leber-, Nieren- und Herz-Veränderungen etc., wobei das Anästhetikum oder Adrenalin nur eine sekundäre Rolle spielen. Halle (6), L. Donatelli und R. Abbate (2a). Daß auf die Injektionstechnik großes Gewicht gelegt werden muß, hat Gillig (4) mit Recht betont. Novocain ist aber im Vergleich zu Kokain ein relativ schwaches Lokalanästhetikum und besitzt keine oder nur eine sehr schwache Oberflächenwirkung. Durch Zusatz von Adrenalin wird seine Wirkung als Infiltrationsanästhetikum außerordentlich verstärkt.

Weitere experimentelle und klinische Daten über Novocain dürfen hier unterbleiben. da sie als bekannt vorausgesetzt werden. Sie finden unter Panthesin Erwähnung, welches mit Novocain vorwiegend vergleichend behandelt wird.

Panthesin.

Da Novocain, auch mit Adrenalin gepaart, trotz seiner unbestrittenen Vorzüge doch nicht das Lokalanästhetikum ist, suchte man nach Besserem. Das Panthesin, von Karrer hergestellt, — früher S. F. 147 genannt— ist eines der Resultate dieses Suchens. Eine Anzahl von Vorzügen, die dieses Mittel vor dem Novocain hat, berechtigen durchaus seine Einführung in die Zahnheilkunde. Es ist seiner Konstitutionsformel nach ein N-diäthylleucinolester der p-Aminobenzoesäure und kommt als methan-sulfonsaures Salz des Esters in den Handel. Die Bruttoformel ist: $C_{17}H_{28}O_2N_2$ oder



Es hat also den aromatischen Kern mit dem Novocain gemeinsam, unterscheidet sich aber von ihm durch die Verlängerung der Kohlenstoffseitenkette.

Die Tierversuche, von Rothlin (19) durchgeführt, ergaben folgende wesentlichen Resultate:

1. Die Toxizität beträgt bei den verschiedenen Versuchstieren das 1,5 bis 2,7fache des Novocain bei subcutaner, das 2 bis 2,5fache bei intravenöser Injektion.
2. Panthesin ist für Oberflächen-Anästhesie, gemessen an der Anästhesie der Cornea beim Kaninchen, dem Kokain mindestens ebenbürtig und übertrifft andere zum Vergleich herangezogene Mittel.
3. Panthesin macht am Nerven-Muskelpräparat eine 4—5mal längere Blockade als Novocain und ist auch hierin dem Kokain ebenbürtig. Am Herz (Frosch) verursacht Panthesin in 2—3mal geringerer Konzentration als Novocain die gleichen Störungen, sie verlaufen aber rascher. Panthesin läßt, wie Novocain, die Adrenalin-Wirkung an der isolierten durchströmten Froschextremität und am Kaninchenohr in therapeutischen Dosen unbeeinflußt, während sehr starke Dosen hemmen. Kokain hingegen sensibilisiert die Adrenalin-Wirkung.

Die Paarung des Panthesin mit Adrenalin ist somit wie für Novocain sehr gut. Damit stimmen die Versuche von Winterstein, am Menschen durchgeführt, völlig überein.

Panthesin hat eine praktisch gleichstarke anästhesierende Wirkung wie das Kokain, ist aber 2,5—3mal weniger toxisch. Im Vergleich zu Novocain ist es wohl ca. 2mal toxischer, dafür aber 4—5mal stärker anästhesierend.

Von Wild (35), Müller (16) und Schmuziger (23) stammen die ersten klinischen Erfahrungen mit Panthesin. Alle Untersucher stimmen in folgenden wesentlichen Punkten überein:

1. Regelmäßige und gleichmäßige Wirkungsweise.
2. Rascher Eintritt der Anästhesie, was besonders Müller hervorhebt.
3. Größere Tiefe und wesentlich längere Dauer der Wirkung als beim Novocain. Dabei wurde 0,5% Panthesin mit 2%, ja 4% Novocain verglichen.
4. Bessere Durchblutung der Wunde und Beschleunigung des Heilungsprozesses.
5. Praktisch vollständiges Ausbleiben des Nachschmerzes zufolge der langen Wirkungsdauer.

6. Fehlen der unangenehmen Nebenerscheinungen, sei es von Seite des Anästhetikums, sei es von Seite der Gefäßkomponente. denn Panthesin ist zwar 2—2,5mal toxischer, dafür aber 4,5mal wirksamer als Novocain, somit ist seine relative Toxizität wesentlich kleiner. Ferner enthält Panthesin pro ccm nur ½ des Adrenalinzusatzes von Novocain. Müller betrachtet auch Panthesin 1% ohne Adrenalinzusatz für sehr wirksam.
7. Panthesin kann nach Müller auch als Oberflächen-Anästhetikum Verwendung finden.

Auch de Jonge-Cohen (12) bestätigt die Erfahrungen von Wild (35), Müller (16) und Schmuziger (23) und spricht von der angenehmen Enttäuschung, die ihm das Panthesin bereitet hat. Er betont wieder die Tatsache, daß in der Zahnheilkunde schon eine 0,5%ige Lösung von Panthesin genügend ist, um ein gleiches Ergebnis zu erzielen wie mit einer 2 oder 4%igen Novocainlösung. Gerade in seiner schwachen Dosierung mit Suprarenin entspricht das Panthesin auf fast ideale Weise den Anforderungen an ein Anästhetikum in der Odontologie. Da mit Panthesin die unangenehmen Nebenwirkungen des Adrenalins wie Erbleichen, Zittern, Unruhe, Ohnmacht usw. ausbleiben, — es erfordert nur die halbe Adrenalinmenge von Novocain — muß uns klar sein, daß schon in dieser Richtung dem Panthesin der Vorzug zu gewähren ist. Saulsohn (20) bestätigt diese Angaben. Bei etwa ⅓ der Patienten war bei früheren Einspritzungen von Novocain-Suprarenin irgendwie ein kollapsartiger Zustand aufgetreten, was mit Panthesin nicht der Fall war.

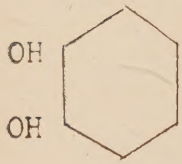
Aus dem Vergleich von Novocain mit Panthesin in experimenteller und klinischer Hinsicht ergibt sich wenigstens für die zahnärztliche Praxis eine Ueberlegenheit des Panthesin, indem dasselbe bei rascherer und stärkerer Anästhesie zufolge seines geringeren Adrenalingehaltes viel weniger zu Nebenerscheinungen als Novocain-Adrenalin führt.

Adrenalin.

Das Adrenalin, auch Suprarenin genannt, ist der wirksame Stoff des Nebennieren-Markes. Trotzdem bereits im Jahre 1857 durch Brown und später nochmals im Jahre 1895 durch Oliver und Schäfer die Wirkung der Nebennieren auf den Kreislauf experimentell bewiesen wurde, gelang es doch erst im Jahre 1901 Taka-

mine und Aldrich, die wirksame Substanz des Nebennieren-Markes im kristallinischen Zustand zu isolieren. Die synthetische Herstellung gelang Stolz im Jahre 1905.

Das Adrenalin ist ein dioxyphenyl-methylaminoäthanol und hat die Strukturformel:



$CH(OH)\cdot CH_2\cdot NH(CH_3)$ oder

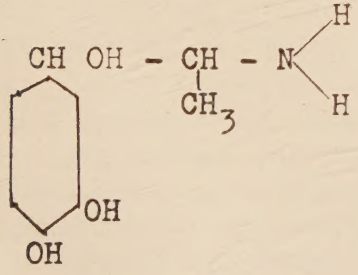
$C_6H_3 - CHOH\cdot CH_2\cdot NH(CH_3)(OH_2$

Adrenalin ist ein sympathikotroper Reizstoff. Sympathikus-Reizung und Adrenalin-Verabreichung haben identische Wirkungen. Diese experimentellen Beobachtungen fanden durch die Untersuchungen von Loewi (13a), Bacq (1) u. a. eine plausible Erklärung, denn Sympathikus-Reizung hat die Bildung eines Stoffes (Sympathin genannt) zur Folge, der als sog. chemischer Vermittler den nervösen Reiz auf das Erfolgsorgan überträgt. Sympathin wirkt wie Adrenalin. Zu den wichtigsten Wirkungen des letzteren sind jene auf das Kreislaufsystem zu rechnen; Gefäßkontraktion — und zwar der großen und kleinen Gefäße, selbst der Kapillaren, Beschleunigung und Verstärkung der Herztätigkeit. Man hat früher sowohl die lokalen als die allgemeinen Nebenerscheinungen bei der Lokalanästhesie ausschließlich dem Anästhetikum zugeschrieben. Heute wissen wir, daß die kardiovaskulären Störungen im wesentlichen durch das Adrenalin bedingt sind. Man ist heute der Meinung, daß akut auftretende Störungen, wie sie z. B. bei Novocain-Suprarenin-Anästhesie zutreffen, vielmehr als Suprarenin-, denn als Novocain-Wirkung aufgefaßt werden müssen. Die Differenzierung der toxischen Erscheinungen der beiden Komponenten, Anästhetikum oder Adrenalin, beruht somit vorwiegend auf der Raschheit des Eintritts und der Wirkungsdauer der Störungen. Außerdem ruft Adrenalin Beklemmungsgefühl und Muskelzittern hervor. Im Gegensatz dazu steht das Novocain, bei dem die Symptome allgemein toxischer Wirkung nicht so schnell in Erscheinung treten, dafür aber länger anzuhalten pflegen und sogar gelegentlich von außerordentlicher Hartnäckigkeit sein können. Uebelkeit und Brechreiz, verbunden mit Symptomen von Kreislaufschwäche können sich in seltenen Fällen bis zu einem Tag nach der Operation und länger hinziehen.

Der vorzüglichen Wirkung des Adrenalinzusatzes auf Vertiefung und Dauer der Anästhesie stehen aber auch nachteilige Wirkungen gegenüber. Aus der Großchirurgie ist bekannt, daß besonders bei praller Infiltration des Gewebes Gewebsschädigungen infolge zu starker und zu anhaltender Anämie zustande kommen. Darüber gibt die Monographie „Die örtliche Betäubung" von Braun-Läwen, Leipzig 1933, weiter Auskunft. Aber auch allgemeine Nebenwirkungen kommen bei Infiltrationsanästhesie, d. h. subcutaner Injektion, von Adrenalin vor. Es ist nämlich nach den Untersuchungen von Rothlin und Schalch nicht richtig, daß subcutan verabreichtes Adrenalin keine Veränderungen am Blutdruck bewirkt. Diese Autoren konnten zeigen, daß nach subcutaner Injektion von Adrenalin beim Tier ohne Narkose der Schwellenwert für Kreislaufwirkungen gleich ist, wie für die hyperglykämische Wirkung des Adrenalins. Dann hat Schatzker (21) ebenfalls im Tierversuch nachweisen können, daß erstens submuköse Injektion von Adrenalin in die Zahnschleimhaut zu lokalen Gewebsschädigungen führen kann, und daß zweitens Adrenalin auf diesem Wege zugeführt zur Resorption gelangt; dies wurde an der auftretenden Hyperglykämie erkannt. Die subcutan und die submukös verabreichten Adrenalindosen sind in bezug auf hyperglykämischen Effekt quantitativ miteinander vergleichbar.

Corbasil.

Das Corbasil, Chlorhydrat des O-dioxyphenylpropanolamin, steht chemisch dem Adrenalin sehr nahe. Dies ergibt sich aus der Strukturformel, der einzige Unterschied ist die von der Aminogruppe an das Kohlenstoffatom verlagerte CH_3-Gruppe.



oder $C_9H_{13}O_3N$

Trotzdem sind die Wirkungen des Corbasil, besonders in quantitativer Hinsicht, wesentlich von jenen des Adrenalin verschieden. Corbasil entstand aus dem Bestreben, eine Gefäßkomponente mit geringeren Nebenerscheinungen zu haben. Aus der experimentellen wie klinischen Literatur ergibt sich, daß dieses Ziel wohl erreicht wurde. So hat Corbasil nach Hirsch (9) je nach dem Testobjekt eine 5—10mal schwächere Wirkung, dem entspricht aber auch eine wesentlich geringere Toxizität. Je nach Tierart ist dieselbe 5—20mal schwächer als jene des Adrenalin. In qualitativer Hinsicht fehlt dem Corbasil die primär blutdrucksenkende Wirkung des Adrenalin sowie die reflektorisch gesteigerte Erregbarkeit am Vagus bei Hund und Katze. Nicht nur die Herztätigkeit, sondern auch die Darmperistaltik wird gefördert (Adrenalin erschlafft bekanntlich den Darm). Erst relativ viel stärkere Dosen als von Adrenalin führen zu Hyperglykämie.

Ueber klinische Erfahrungen in der Zahnheilkunde mit Corbasil berichten Holz (10), Thoene (31), Schubert (26), Hirsch (9) etc. Die von diesen Autoren erhobenen besonderen Eigenschaften bezw. Vorteile gegenüber Adrenalinzusatz sind folgende:

1. Die anästhesiesteigernde Wirkung für Novocain wird mit einer Konzentration von 0,02% erreicht, dabei entsteht eine genügende Blutleere, sie dauert aber weniger lang als jene des Adrenalin. Die Widerstandskraft des Gewebes gegen Infektion wird dadurch weniger geschwächt und die Möglichkeit von Nachschmerzen geringer.
2. Wegen der geringeren Dauer der Corbasilwirkung und der schwächeren Gefäßkontraktion fehlt die nach Adrenalinzusatz nicht selten auftretende sekundäre Gefäßerweiterung, die zu unangenehmen Nachblutungen führen kann.
3. Die Pulsfrequenz wird weniger beeinflußt als durch Adrenalin. Ebenso sind die oben für Adrenalin geschilderten Allgemeinbeschwerden wesentlich geringer und die Anwendung bei Herzkranken, Arteriosklerotikern erleichert.

Puls- und Blutdruckmessungen, die in unserem Zusammenhang besonders interessieren, wurden von Holz (10), Schubert (26) und Hirsch (9) durchgeführt. Nach Novocain-Corbasil waren Puls und Blutdruck ganz unwesentlich beeinflußt im Gegensatz zum Novocain-Adrenalin, welches erst Anstieg um 12 bis

16 mm Hg bewirkte, dann Rückkehr zur Norm und 10 Min. später eine Senkung um ca. 10 mm Hg unter die Norm auslöste. Damit verbunden waren Gesichtsblässe, allgemeiner Tremor, fadenförmiger Puls, Schweißausbruch und ein Gefühl von Unbehagen, welches über 2 Std. anhielt. Hirsch (9) beobachtete Blutdrucksteigerung sowohl nach Corbasil (ca. 37 mm Hg nach 6 Min.) als nach Adrenalin (ca. 27 mm Hg nach 2 Min.). Als wichtigster Unterschied betrachtet Hirsch (9) die Pulsverlangsamung (Vagusreizung) nach Suprarenin, eine Erscheinung, die nach Corbasil nicht auftritt.

Hervorzuheben ist vom praktischen Standpunkte aus außerdem die wesentlich bessere Haltbarkeit des Corbasil als des Adrenalin, welches bekanntlich sowohl gegenüber Luft als Licht recht empfindlich ist.

Auf Grund der experimentellen und klinischen Erfahrungen kommt man zum Schluß, daß dem Corbasil als gefäßwirksame Zusatzkomponente zum Novocain für die Lokalanästhesie in der Zahnheilkunde entschieden der Vorzug vor Adrenalin zu geben ist.

Eigene Untersuchungen.

1. Experimenteller Teil.

Ich untersuchte die lokale Wirkung an insgesamt 81 Meerschweinchen im Gewicht von 300 g bis 725 g. Als Lösungen kamen die Originalampullen von 4% Novocain-Suprarenin, 4% Novocain-Corbasil, ½% und 1% Panthesin-Adrenalin und die Präparate Corbasil und Adrenalin ohne ihre anästhesierende Komponente zur Applikation.

Zur Beurteilung der lokalen Wirkung des injizierten Volumens wurden zuerst Verabreichungen von physiologischer Kochsalzlösung ausgeführt.

Nach vorangegangenem Jodanstrich erfolgte buccal die Injektion von 2 ccm des Anästhetikums oder des gefäßwirksamen Mittels allein in die obere rechte oder untere linke Umschlagsfalte. Dann wurden die Tiere über 2—3 Wochen in Abständen von 1—3 Tagen genauestens untersucht und der Gewichtsverlauf bestimmt. Als Befund „Nekrose“ wurde ein Epitheldefekt und jeder tiefergehende Gewebsverlust angesehen.

Versuchsresultate:

Da für die anatomisch kleinen Dimensionen beim Meerschweinchen die Injektionsmenge von 2 ccm eine beträchtliche Menge bedeutet, mußte untersucht werden, ob dieselbe verträglich ist, oder nicht. Deshalb wurde zuerst 6 Tieren 2 ccm physiol. Kochsalzlösung injiziert; von diesen zeigte nur eines und erst am 6. Tage einen Gewebs- bezw. Epitheldefekt von 2 mm, der nach 2 Tagen wieder abgeheilt war. Diese Versuche zeigten, daß das Volumen von 2 ccm nahe an der Grenze der Verträglichkeit steht. Für diese experimentellen Versuche über lokale Verträglichkeit hatte diese Menge den Vorteil, sicherer zu einem Resultat zu gelangen. Als Kontrolle wurde weiteren 4 Tieren $^1/_{40}$ mg Adrenalin in 1 ccm Volumen anstatt in 2 ccm verabreicht. Das Ergebnis war, daß nur ein Tier eine Nekrose zeigte, während die anderen drei Tiere ohne erkennbare Epithelschädigung davonkamen. Diese Versuche bestätigten wiederum, daß die Injektionsmenge an der Grenze der Verträglichkeit stand, denn dieselbe Menge Adrenalin in 2 ccm Volumen verabreicht ergab eine Nekrose in allen 4 Fällen.

Anschließend wurde je 2 Tieren 4% Novokain-Suprarenin, 4% Novocain-Corbasil, ½ und 1% Panthesin-Adrenalin injiziert. Von diesen 8 Tieren starb eines mit 1% Panthesin-Adrenalin 12 Minuten nach der Injektion. Die Sektion ergab ein Lungenödem. Ein zweites Tier mit 4% Novocain-Suprarenin starb am 2. Tag, Sektionsbefund: beiderseitige Pneumonie. Am 3. Tag kam je ein Tier, welches mit 4% Novocain-Corbasil bezw. 1% Panthesin-Adrenalin behandelt war, ad exitum, Sektionsbefund: in beiden Fällen beiderseitige Pneumonie. Von den überlebenden Tieren wies nur eines mit ½% Panthesin-Adrenalin eine Nekrose auf.

Dieses Ergebnis ließ vermuten, daß voraussichtlich nicht die Lokalanästhetika selbst für die Gewebsschäden verantwortlich zu machen sind, sondern ihre gefäßaktiven Zusätze. Daher wurden weitere Versuche mit Adrenalin und Corbasil allein angeschlossen. 25 Tieren wurde in steigenden Dosen Adrenalin $^1/_{80}$ mg bis $^1/_5$ mg und 33 Tieren $^1/_{80}$ mg bis 2,0 mg Corbasil in je 2 ccm Volumen steriler Kochsalzlösung pro Tier injiziert. Das Ergebnis dieser Untersuchungen ist nachfolgend tabellarisch zusammengestellt (Tabelle 1 u. 2).

Tabelle 1.

Adrenalin

keine Nekrose	Nekrose
1 1 1 1 / 80 80 80 80	
	1 1 1 1 / 40 40 40 40
	1 1 1 1 1 1 1 1 / 20 20 20 20 20 20 20 20
	1 1 1 1 1 1 / 10 10 10 10 10 10
	1 1 1 / 5 5 5

Tabelle 2.

Corbasil

keine Nekrose	Nekrose
1 1 1 1 / 80 80 80 80	
1 1 / 40 40	1 1 / 40 40
1 1 / 20 20	1 1 / 20 20
1 1 / 10 10	1 1 / 10 10
1 1 / 5 5	1 1 / 5 5
1 1 / 2,5 2,5	1 1 / 2,5 2,5
1 / 1	1 1 1 / 1 1 1
2 / 1	2 2 2 / 1 1 1

Aus den Tabellen 1 und 2 ist ersichtlich, daß die Injektion von $^1/_{80}$ mg Adrenalin und Corbasil ohne jegliche lokale Reaktion verlief. Hingegen verursachten die Dosen mit $^1/_{40}$ mg und mehr Adrenalin immer Nekrose. Für Adrenalin ergab sich somit eine scharfe Abgrenzung der nekrosebildenden und nicht nekrosebildenden Konzentration.

Ganz anders liegen die Verhältnisse beim Corbasil. Hier weisen nach Verabreichung von $^1/_{40}$ mg die Hälfte der Tiere einen Gewebsdefekt auf. Zum gleichen Resultat führte die Injektion von $^1/_{20}$, $^1/_{10}$, $^1/_5$ und $^1/_{2,5}$ mg Corbasil. Selbst nach Einverleibung von 1 bezw. 2 mg, welche Dosen zum Teil letal waren, konnte nicht immer eine nekrotisierende Wirkung beobachtet werden. Die gewebsschädigende Konzentration ist somit für Corbasil nicht so scharf begrenzt wie beim Adrenalin. Der Bereich der Konzentration, innerhalb deren Gewebsschäden auftreten können, ist im Gegensatz zum Adrenalin beim Corbasil sehr groß. Es besteht keine Proportionalität zwischen der verabreichten Dosis und dem Auftreten einer Nekrose. Auf Grund des Vergleiches mit den Adrenalin-Versuchen ist auch anzunehmen, daß in den Versuchen mit Corbasil nicht das relativ große Injektionsgut für den Gewebsdefekt verantwortlich zu machen ist; denn in allen Versuchen kam die gleiche Injektionsmenge zur An-

wendung. Es bleibt somit auffallend, aber nicht geklärt, daß Corbasil in einem so stark verschiedenen Konzentrationsbereich zum gleichen Resultat führt.

Die Zeitspanne vom Beginn der Nekrose bis zu deren völligen klinischen Abheilung läßt nur bei den Dosen von $^1/_{40}$ mg und $^1/_{20}$ mg Unterschiede zwischen den Versuchen mit Adrenalin bzw. Corbasil erkennen. Nach Applikation von $^1/_{40}$ mg und $^1/_{20}$ mg Corbasil betrug die Dauer zur Ausheilung des Gewebsdefektes nur 3 Tage. Nach gleicher Adrenalingabe beträgt dieselbe das 3—4fache. Für die Dosen von $^1/_{10}$ mg und mehr beträgt die durchschnittliche Nekrosedauer bei Adrenalin 11, bei Corbasil 9 Tage. Zwischen Adrenalin und Corbasil bestehen hinsichtlich der lokalen Gewebsreaktion folgende wesentliche Unterschiede:

Adrenalin:	**Corbasil:**
$^1/_{80}$ mg und weniger macht nie Nekrose.	$^1/_{80}$ mg und weniger macht nie Nekrose.
$^1/_{40}$ mg und mehr führt stets zur Nekrose.	$^1/_{40}$ mg bis zu $^1/_{2,5}$ mg rufen in 50% der Fälle Nekrose hervor, selbst die letale Dosis schädigt nicht immer das Gewebe.

Mittelwerte der Ausdehnung und Dauer der Nekrose:

Adrenalin:			**Corbasil:**	
$^1/_{40}$ mg	7 mm	11 Tage	3 mm	3 Tage
$^1/_{20}$ mg	7 mm	11 Tage	2 mm	3 Tage
$^1/_{10}$ mg	7 mm	11 Tage	3 mm	9 Tage
$^1/_{5}$ mg	9 mm	11 Tage	5 mm	9 Tage
$^1/_{2,5}$ mg		—	5 mm	9 Tage
1,0 mg		—	4 mm	9 Tage
2,0 mg		—	5 mm	9 Tage

Besonders wichtig sind die Resultate der Versuche mit $^1/_{20}$ mg und $^1/_{10}$ mg bzw. $^1/_{40}$ und $^1/_{20}$ mg/ccm Adrenalin zu bewerten; denn dies sind die Konzentrationen der Originalpräp. Von Corbasil enthält 1 ccm des Originalpräparates $^1/_{5}$ mg bzw. $^1/_{10}$ mg, d. h. eine Konzentration, die in unseren Versuchen den Dosen $^1/_{2,-}$ und $^1/_{5}$ mg entspricht, da wir 2 ccm injizierten. Aus diesen experimentellen Versuchen über lokale Verträglichkeit ergibt sich somit, daß Adrenalin in den klinisch angewandten Konzentrationen beim Meerschweinchen stets Gewebsschäden hervorruft, während Corbasil dies nur in der Hälfte der Fälle und in geringerer Intensität tut. Corbasil verdient somit vom Standpunkt der lokalen Verträglichkeit den Vorzug.

2. Klinische Untersuchungen.

Im klinischen Teil wird über Puls und Blutdruckbestimmungen im Verlauf der Lokalanästhesie berichtet, die ich während eines halben Jahres im Basler Zahnärztlichen Institut ausgeführt habe. Für die Blutdruckbestimmungen wurde sowohl der systolische als der diastolische Blutdruck gemessen. Um sicher zu sein, ob Puls und Blutdruckschwankungen wirklich von der Einwirkung des Injektionsgutes abhängen, oder ob sie nur psychisch bedingt sind, habe ich folgende Versuche ausgeführt. Bei jedem Patienten, der eine Extraktion vornehmen ließ, wurde zuerst eine Injektion mit 2 ccm physiologischer Kochsalzlösung ausgeführt. Vor dieser Injektion, sofort nach der Injektion und 5 Minuten später wurden Puls und Blutdruck (nach Riva Rocci) gemessen. Sodann erfolgte die Injektion des Lokalanästhetikums, entweder 2% Novocain-Corbasil oder 1% Panthesin-Adrenalin. Die Versuche sollten zeigen, ob der Nadelstich und alles, was den Patienten im zahnärztlichen Operationszimmer psychisch beeinflußt, eine Veränderung von Puls und Blutdruck bewirkt. Der Patient ahnte nicht, daß die erste Injektion ihn noch nicht zur Extraktion vorbereitete; die Messung nach dieser ersten Injektion konnte also nur die psychische Reaktion auf diese anzeigen. Die im folgenden besprochenen Resultate, sind die Mittelwerte, die ich für die verschiedenen Messungen errechnet habe. Die „normalen" Puls- und Blutdruckwerte, d. h. die Werte bei Beginn der Untersuchung, liegen schon recht hoch (bei 115/min. und 130/min. mm Hg). Dies dürfte ohne Zweifel auf eine psychische Erregung zurückzuführen sein. Die NaCl-Injektion hat nur eine ganz unwesentliche Veränderung von Puls und Blutdruck zur Folge. Im Anschluß an die Injektion von Panthesin-Adrenalin erfolgt erst eine Zunahme der Herzfrequenz bis auf 145/min. Der Blutdruck wird praktisch nicht verändert. Der Puls sinkt dann im Verlaufe der folgenden 10 Min. auf 97/min., um nach der Extraktion wieder auf 110 anzusteigen. Auch in den Novocain-Corbasil-Versuchen waren die „Normalwerte" relativ hoch; nach der Verabreichung des Novocain-Corbasil war eine Pulsabnahme von 130 auf 110/min. zu beobachten. Auch der Blutdruck senkte sich um Weniges Da die Vorversuche mit NaCl-Injektion keine wesentliche Veränderung von Puls und Blutdruck bei einer größeren Anzahl von Patienten ergeben hatten, wurde in den folgenden Versuchen die Wirkung von Novocain-Adrenalin bzw. Corbasil und Panthesin-Adrenalin direkt geprüft. Jedes Anästhetikum wurde in den zwei verschieden star-

ken Konzentrationen, die im Handel sind, angewandt. Puls und Blutdruck in jedem Falle vor der Injektion, sofort, 5 und 10 Min. nach der Injektion und nach der Extraktion gemessen. Nur bei endostaler Injektion fiel die Messung nach 10 Min. fast immer aus, da in diesem Falle die Extraktion schon nach 5—7 Min. vorgenommen wurde. Ich untersuchte im ganzen 250 Fälle, die sich fast gleichmäßig auf die drei zu vergleichenden Mittel verteilten.

Besonders interessant waren einige Fälle, bei denen Räumungen vorzunehmen waren und eine Sitzung für diese Operation nicht ausreichte. Bei diesen Patienten wurden verschiedene Anästhetika appliziert, und so eine Vergleichsmöglichkeit gegeben. Die Werte für die einzelnen Messungen wurden eingetragen und zum Schluß die Mittelwerte errechnet. Für die Beurteilung der Mittelwerte ist es noch wesentlich zu betonen, daß sich die Patienten sowohl aus Land- wie auch aus Stadt-Bevölkerung rekrutierten. Es ist dies insofern wichtig, als die psychische Erregbarkeit der verschiedenen Patienten in Betracht zu ziehen ist. Auch die verschiedenen Altersstufen spielen eine Rolle.

Der Vergleich der Resultate läßt nicht ohne weiteres ein charakteristisches Verhalten von Puls und Blutdruck für das einzelne Lokalanästhetikum erkennen. Wohl verläuft die Pulskurve für 2% Novocain-Corbasil flacher und ohne Blutdruckanstieg im Gegensatz zu allen anderen Präparaten; bei letzteren erfolgt in der Regel erst ein mehr oder weniger ausgesprochener Pulsanstieg, der unmittelbar im Anschluß an die Injektion das Maximum aufweist und mehr oder weniger rasch, d. h. nach 5—10 Min. den Ausgangswert wieder erreicht. Bei 0,5 und 1% Panthesin-Adrenalin ist der Pulsanstieg geringer als bei 2 und 4% Novocain-Adrenalin, das, wie schon erwähnt, den doppelten Adrenalinzusatz gegenüber Panthesin-Adrenalin (1 Tropfen pro 2 ccm) enthält. Die Blutdruckwerte gehen den Pulswerten nicht überall parallel. Praktisch keinen Anstieg finden wir bei 0,5 und 1% Panthesin-Adrenalin. In beiden Fällen besteht eher eine Tendenz zur Blutdrucksenkung. Bei 2% Novocain-Adrenalin bzw. Corbasil und 4% Novocain-Corbasil kommt es zu schwacher Blutdrucksteigerung, nicht aber bei 4% Novocain-Adrenalin.

Wie schon hervorgehoben, konnte ich in einigen Fällen die Wirkung der verschiedenen Anästhetika beim gleichen Patienten beobachten. Es wurde z. B. bei einer 22jährigen Patientin zur Extraktion von |1—7 eine obere Leitung mit 4 ccm von 1% Panthesin ausge-

führt. 6 Tage später wurden $\frac{7—1|}{7—5|}$ unter oberer und unterer Leitung zusammen mit 6 ccm von 4% Novocain-Corbasil extrahiert. Das Ergebnis dieses Einzelfalles widerspricht zwar dem Gesamtergebnis, denn hier ist beim 4% Novocain-Corbasil der Puls ganz geringen Schwankungen unterworfen im Gegensatz zum 1% Panthesin, nach dessen Applikation der Blutdruck um 18 mm gestiegen ist. Der Blutdruck wurde bei dieser Patientin beim 1% Panthesin weniger beeinflußt, als beim Novocain-Corbasil. Bei ersterem war eine Steigung nach der Injektion zu beobachten, die wieder nachließ, und nach der Extraktion den Vorinjektionswert erreicht hatte, während nach der Novocain-Corbasil-Injektion der Blutdruck stieg, um bis nach der Extraktion unter den Vorinjektionswert zu sinken. Bei diesem Ergebnis dürfte wohl kaum die Differenz der injizierten Flüssigkeitsmenge eine Rolle spielen. Ein anderer Fall: Bei einer 21jährigen Patientin werden 4 ccm vom Novocain-Corbasil injiziert. Nach 2 Monaten sucht die Patientin wieder die Poliklinik auf, zwecks Extraktion 7|. Es wurden 2 ccm vom 2% Novocain-Suprarenin injiziert. Es zeigt sich nun, daß der Puls beim 4% Novocain-Corbasil nach der Injektion etwas beschleunigt ist, dann abfällt, um auch, wie nach Anwendung des 2% Novocain-Corbasil nach Extraktion unter den Vorinjektionswert des Pulsdruckes zu sinken. Während die Pulsfrequenz nach Anwendung von 2% Novocain-Suprarenin steigt und auch noch nach Extraktion über dem Vorinjektionswert liegt. Das gleiche Resultat gilt auch für die Blutdruckkurve. Bei einer Patientin, die wegen schweren Gelenkrheumatismus der Spitalpflege bedurfte, wurden dort die stark kariösen |4 5 mit ½% Panthesin-Adrenalin (1 Tropfen pro ccm) extrahiert. Die Patientin bekam nach der Injektion starke Atembeschwerden und sah bleich aus. Nach ihrer Angabe hielt das unbehagliche Gefühl noch ca. 2 Stunden an. Eine Woche später kamen die Wurzeln |6 zur Extraktion unter Injektion von 2 ccm 2% Novocain-Corbasil, die bei der Patientin überhaupt keine Erscheinungen hinterließen.

Bei keinem der mit 2% Novocain-Corbasil behandelten Patienten ist ein Zwischenfall eingetreten. Einige Patienten, die wegen starker Hypertonie oder Herzfehlern in ärztlicher Behandlung waren, ertrugen diese Injektionen ohne irgendwelche Beschwerden.

Die 4% Novocain-Corbasil-Injektion hatte öfters eine stärkere Nachblutung zur Folge, die aber durch Aufbeißen auf einen Wattebausch gestillt werden konnte.

Ein Patient klagte zu Beginn der Injektion über Schwere der Füße, Herzklopfen und Gleichgewichtsstörungen. Diese Sensationen hatten sich schon bis zur Extraktion verloren. Von den beiden Konzentrationen des Novocain-Suprarenins wären keine Zwischenfälle zu berichten.

Besprechung.

Da es dem Zahnarzt nicht immer möglich ist, sich in den Gesundheitszustand des Patienten genügend Einblick zu verschaffen, sollte nur ein Anästhetikum zur Anwendung kommen, dessen Unschädlichkeit erwiesen ist.

So kann ich hier nur wiederholen, was in der Literatur stets unterstrichen wird: Wo Adrenalin angewendet werden muß, ist es notwendig auf seine exakteste und möglichst an der unteren Grenze gehaltenen Dosierung stets genau zu achten, wobei die erhebliche Unbeständigkeit des Präparates besonders zu berücksichtigen ist. Eine Reihe von Autoren sind der Ansicht, daß die bisher meist geübte Suprarenin-Dosierung bei der Injektionsanästhesie für viele Kranke etwas zu hoch ist, und man nach den praktischen Erfahrungen der letzten Jahre daran gehen sollte, diese zu hohe Dosierung auf ein Minimum herabzusetzen, so daß eine toxische Wirkung nicht mehr in Frage kommt.

Die beiden Konzentrationen des Panthesin mit dem niedrigen Adrenalinzusatz (1 Tropfen pro 2 ccm) werden schon seit Jahren im hiesigen Institut angewandt, zur völligen Zufriedenheit von Arzt und Patient. Auch während der Dauer meiner Messungen ist kein Zwischenfall vorgekommen.

Es sind verschiedene Fälle beschrieben worden, Neumann (17) und Wannenmacher (34), wonach Struma-Patienten nach Novocain-Corbasil-Injektionen Atembeschwerden bekamen, die Struma mächtig anschwoll, und diese Erscheinungen erst langsam wieder abgeklungen sind.

Neumann berichtet über Versuche des Göttinger Physiologen Rein, die die Schilddrüsenschwellungen nach Corbasilinjektionen erklären können. Letzterer ist der Auffassung, daß die Schilddrüse außer ihrer innersekretorischen Funktion auch noch eine wichtige Rolle bei der Kreislaufregulation spielt, so daß aller Wahrscheinlichkeit nach diese Schwellungen hämodynamisch bedingt sind. Daß diese Erscheinungen mit Novocain-Suprarenin-Lösungen bisher nicht

beobachtet wurden, kommt vielleicht daher, daß man bei Hyperthyreosen mit der Verwendung von Suprarenin sowieso vorsichtiger war, oder daß ein Kollaps das Auftreten der Schilddrüsenschwellung infolge der verminderten Durchblutung der Kopf- und Hals-Gefäße verhindert hat. Ich konnte solche Zwischenfälle nicht beobachten, obgleich ich reichlich Gelegenheit hatte bei Strumapatienten Novocain-Corbasil zu injizieren. Das mag aber daher kommen, daß ich nicht mehr das ursprüngliche Corbasil, seinem stereochemischen Verhalten nach ein Racemat, verwendet habe, sondern das später hergestellte optisch aktive linksdrehende Corbasil, das die I. G.-Farben als l-Corbasil herausgibt. Seit der Einführung des l-Corbasil sind auch keine Beobachtungen von Schilddrüsenschwellungen gemacht worden.

Zusammenfassung.

Die Prüfung verschiedener Lokalanästhetika auf lokale Verträglichkeit beim Meerschweinchen ergibt, daß nicht das Lokalanästhetikum für sich, sondern die Kreislaufkomponente das schädigende Agens sein kann.

Vergleichende Untersuchungen beim Meerschweinchen zeigen, daß Corbasil weniger häufig und auch in geringerem Ausmaß als Adrenalin zu lokalen Schleimhautdefekten führt, eine Tatsache, die möglicherweise durch die geringere Gefäßkontraktion begründet ist.

Klinische Untersuchungen mit verschiedenen Lokalanästhetika an über 250 Patienten, die Zahnextraktionen vornehmen ließen, haben im Wesentlichen zu folgenden Kreislaufveränderungen geführt:

Bei Verwendung von 2% Novocain-Suprarenin zeigt die Puls-Kurve nach anfänglich leichter Steigerung Tendenz zum Fallen, während die Blutdruckkurve nur unregelmäßige Schwankungen aufweist.

Bei Verwendung von 4% Novocain-Suprarenin läßt die Puls-Kurve sehr unregelmäßige Schwankungen erkennen, während der Blutdruck fast unverändert bleibt.

Nach Applikation von 2% Novocain-Corbasil zeigt die Puls-Kurve eine geringe Tendenz zum Fallen, während der Blutdruck praktisch nicht beeinflußt wird.

Nach Anwendung von 4% Novocain-Corbasil zeigen Puls und systolische Blutdruckkurve Schwankungen.

Nach Injektion von ½% Panthesin-Adrenalin zeigt die Puls-Kurve nach kurzem, der Extraktion folgenden Anstieg, Tendenz zum Abfallen, während der systolische Blutdruck sinkt und nach der Extraktion verhältnismäßig stark steigt.

Bei Anwendung von 1% Panthesin-Adrenalin steigt der Puls vorübergehend und befindet sich 10 Minuten nach der Extraktion etwas unterhalb des Ausgangswertes. Der Blutdruck sinkt nur unbedeutend. Vorhergehende Injektionen von physiologischer Kochsalzlösung haben Schwankungen von weit geringerem Umfang, als die mit Lokalanästhetika beobachteten hervorgerufen.

Die besten Resultate für die geringere Anästhetikum-Konzentration wurden mit 2% Novocain-Corbasil erzielt und für die höhere Konzentration fielen diese für das 1% Panthesin am günstigsten aus. Die Einführung der Ersatzpräparate für Novocain-Suprarenin ist also nach den Ergebnissen der experimentellen und klinischen Versuche durchaus berechtigt.

Am Schluß möchte ich meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. med. E. Hockenjos für die Ueberlassung des Themas und Unterstützung bei der Ausarbeitung desselben meinen verbindlichsten Dank aussprechen. Ferner möchte ich Herrn Prof. Dr. med. E. Rothlin bestens danken für die Anregung zur Ausführung der Tierexperimente und Herrn Dr. med. W. Schalch für die freundliche Hilfe bei deren Ausführung.

Literaturverzeichnis.

1. M. Bacq: Recherches sur la Physiologie du système nerveux autonome. III. Ses propriétés biologiques et physico-chemiques de la Sympatine, comparées à celles de l'Adrenaline. Archives internationales de Physiologie Vol. 36, April 1933.

1a. Bauer: Die Lokalanästhesie mit Panthesin, Zschr. f. Stom. 1931, Heft 7.

2. St. Beck: Experimentelle Prüfung der Panthesin Injektionsflasche, D. Z. W. 1934, Nr. 3.

2a. Donatelli-Abbate: Sammlung von Vergiftungsfällen, Bd. 8, 1937.

3. R. Gallwas: Klinische Untersuchungen über die Verwendung von Panthesin im Vergleich zu Kokain bei der Druckanästhesie in der Konservierenden Zahnheilkunde, D. Z. W. 1931, Nr. 8.

4. H. Gillig: Die praktische Anwendung der Lokalanästhesie, Zahnärztliche Berichte, 1929, Nr. 1.

5. R. Gruppe: Erfahrungen mit Panthesin in der Zahnärztlichen Praxis, Z. R. 1932, Nr. 26.

6. Halle: Ueber Todesfälle durch örtliche Betäubung mit Novocain, Archiv für Ohren-, Nasen- und Kehlkopf-Heilkunde, Bd. 133, Heft 4, 1932.

7. M. Herrmann: Vergleichende klinische Untersuchungen über allgemeine und lokale Wirkung des Suprarenin und dessen neuartigen Ersatzes Corbasil. D. Z. W., 1933, Nr. 11.

8. M. Herrmann: Suprarenin oder Corbasil? Z. R., 1934, Nr. 41.

9. C. Hirsch: Corbasil, ein neues Ersatzmittel des Adrenalins. D. M. W., 1933, Nr. 12.

10. R. Holz: Ueber Corbasil. Z. R., 1934, Nr. 32, 33.

11. Jonas: Klinische Erfahrungen mit Panthesin. Z. R., 1930, Nr. 42.

12. Th. E. de Jonge-Cohen: Erfahrungen mit Panthesin. Z. R., 1932, Nr. 2.

13. H. Katz: Die Lokalanästhesie mit Panthesin in der Zahnärztlichen Praxis. D. Z. W., 1931, Nr. 10.

13a. O. Loewi: Die chemische Uebertragung der Nervwirkung. Schw. M. W., Nr. 36, 1937.

14. W. Losert: Corbasil als Ersatz für Nebennieren-Präparate. Med. Welt, 1933, Nr. 33.

15. K. O. Moeller: Lehrbuch der Pharmakologie für Zahnärzte.

16. O. Müller: Panthesin, ein neues Lokalanästhetikum in der Zahnheilkunde, Z. R., 1930, Nr. 20.

17. R. Neumann: Zur Corbasilfrage. Z. R., 1936, Nr. 20.

18. C. Rohmann: Corbasil an Stelle von Suprarenin. D. Z. W., 1933, Nr. 47.

19. E. Rothlin: Experimentelle Untersuchungen über das Lokalanästhetikum, S. F. 147 (Panthesin), Archiv für Experimentelle Pathologie und Pharmakologie, Bd. 144, Heft 3, 4, 1929.
20. L. Saulsohn: Erfahrungen mit Panthesin in der allgemeinen Praxis, Z. R., 1931, Nr. 46.
21. K. Schatzker: Experimentelle und klinische Untersuchungen von Lokalanästhetika und Adrenalin in der Stomatologie. Schw. M. f. Z., 1935, Heft 6.
22. O. Schaumann: Suprarenin und verwandte Verbindungen für die Lokalanästhesie, Med. und Chemie 1933.
23. P. Schmuziger: Erfahrungen mit Panthesin (S. F. 147) am Zahnärztl. Institut in Zürich, D. Z. W., 1924, Nr. 24.
24. F. Schon: Praktische Erfahrungen mit Corbasil. Z. R., 1934, Nr. 31.
25. F. Schreier: Der Schmerz der Freund des Arztes. Z. R., 1931, Nr. 16.
26. L. Schubert: Ueber die hämodynamische Wirkung verschiedener Anästhesielösungen. Z. R., 1933, Nr. 9.
27. I. Schulte: Zur Kenntnis schwach wirkender Anästhetikumlösungen. Z. R., 1928, Nr. 31.
28. F. Spanel: Erfahrungen mit dem Injektionsanästhetikum Panthesin-Sandoz in der Zahnheilkunde. Z. R., 1935, Nr. 11.
29. W. Spitta: Beitrag zur Schmerzbekämpfung in der Zahnheilkunde. Korrespondenzblatt für Zahnärzte, 56. Jahrgang, Heft 7.
30. O. Tempestini: Klinische Untersuchungen über Corbasil. La Stomotologia 1935, Heft 11.
31. W. Thone: Corbasil, das neue Ersatzmittel für Suprarenin. Z. R., 1933, Nr. 29.
32. E. H. Urbantschitsch: Corbasil und Struma . D. Z. W., 1936, Nr. 40.
33. H. Wagner: Lokalanästhesie und Narkose in der Zahnheilkunde mit besonderer Berücksichtigung von Novocain-Corbasil und Evipannatrium. Ztschr. für Stom., 1935, Heft 7.
34. E. Wannenmacher: Zur Kritik des Corbasil. D. Z. W., 1936, Nr. 16.
35. W. Wild: Das Panthesin (S. F. 147), ein neues Lokalanästhetikum. Schw. M. f. Z. 1929, Heft 3.
36. W. Zantopp: Praktische Erfahrungen mit Corbasil. Z. R., 1934, Nr. 28.

Erklärung der Abkürzungen:

Zschr. f. Stom.	Zeitschrift für Stomatologie.
D. Z. W.	Deutsche Zahnärztliche Wochenschrift.
Z. R.	Zahnärztliche Rundschau.
D. M. W.	Deutsche Medizinische Wochenschrift.
Schw. M. f. Z.	Schweiz Monatsschrift für Zahnheilkunde.